

Treatment of skeletal muscle dystrophies and atrophies using creatine

Publication number: DE19929994 (A1)

Publication date: 2000-01-13

Inventor(s): HANEFELD ARMIN FOLKER [DE]; PONGRATZ DIETER [DE]; MERTSCHENK BERND [DE]; GLOXHUBER CHRISTIAN [DE]

Applicant(s): SUEDDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF [DE]

Classification:

- **international:** A61K31/198; A61K31/185; (IPC1-7): A61K31/195

- **European:** A61K31/198

Application number: DE19991029994 19990630

Priority number(s): DE19991029994 19990630; DE19981030769 19980709

Abstract of DE 19929994 (A1)

Creatine and/or its salts are used at a daily dose of 3-10 g to treat skeletal muscle dystrophies and atrophies.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 199 29 994 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/195

DE 199 29 994 A 1

⑯ Aktenzeichen: 199 29 994.3
⑯ Anmeldetag: 30. 6. 1999
⑯ Offenlegungstag: 13. 1. 2000

⑯ Innere Priorität:
198 30 769. 1 09. 07. 1998

⑯ Anmelder:
SKW Trostberg AG, 83308 Trostberg, DE

⑯ Erfinder:
Hanefeld, Armin Folker, Prof. Dr. Dr.h.c., 37075
Göttingen, DE; Pongratz, Dieter, Prof. Dr., 86199
Augsburg, DE; Mertschenk, Bernd, Dr., 83308
Trostberg, DE; Gloxhuber, Christian, Prof. Dr.med.,
83233 Bernau, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Verwendung von Kreatin zur Behandlung von Dystrophien und Atrophien der Skelettmuskulatur

⑯ Beschrieben wird die Verwendung von Kreatin und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung von Dystrophien und Atrophien der Skelettmuskulatur, wobei Kreatin in Einzeldosen von 3 g bis 5 g und/oder Tagesdosen von 3 g bis 10 g über einen Mindestzeitraum von 5 Tagen vorzugsweise oral verabreicht wird. Da die beanspruchten Dosen keinerlei Nebenwirkungen verursachen, eignet sich die erfindungsgemäße Verwendung vor allem als Dauertherapie bei neuromuskulären Erkrankungen, Inaktivitätsmuskelatrophien und Altersmuskelatrophien, und hier insbesondere zur Prophylaxe, sowie bei den progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne, Becker-Kiener, der facio-scapulo-humeralen Muskeldystrophie und den Gliedergürteldystrophien.

DE 199 29 994 A 1

Beschreibung

Kreatin ist eine körpereigene Substanz, die in großer Menge (ca. 120 g bei einem Körpergewicht von 70 kg) im Muskel- und Nervengewebe (besonders im ZNS) vorkommt und in Form seines Stoffwechselprodukts Phosphokreatin eine Energiereserve des Muskels und des Gehirns darstellt. Kreatin wird in der Leber und in der Bauchspeicheldrüse synthetisiert; ein Teil wird aber auch mit der Nahrung aufgenommen. Bei der Versorgung der Muskeln mit chemischer Energie wird aus Kreatin zunächst Phosphokreatin gebildet, das dann an der Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat (ADP) beteiligt ist. Die im ATP gespeicherte Energie wird im Muskelgewebe in mechanische Energie umgewandelt. Zur Ausscheidung wird Kreatin im Organismus in Kreatinin umgewandelt, das im Harn ausgeschieden wird (ca. 2 g/Tag).

Im Nerven- und Herzmuskelgewebe scheint Kreatin eine prophylaktische und therapeutische Wirkung bei ischämischen Zuständen zu besitzen, wie sie z. B. durch Infarktgeschehen oder bei anderen Sauerstoffdefizitzuständen auftreten.

Kreatin ist also nicht nur eine körpereigene Substanz und ein bekannt wertvolles Nahrungsergänzungsmittel; als solches besitzt es auch wertvolle Eigenschaften bei bestimmten Muskelerkrankungen. Da Kreatin seit über hundert Jahren als Bestandteil der Muskelsubstanz bekannt ist, der dem Muskel als Energiequelle dient, und darüber hinaus in einer Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten gezeigt werden konnte, daß die Einnahme von Kreatin zu einer Steigerung der Muskelmasse und Muskelleistung führen kann, wird Kreatin auch zur Leistungssteigerung bei Sportlern eingesetzt.

Kreatin führt dabei tatsächlich zu beachtlichen Kurzzeitleistungssteigerungen, vor allem bei Spitzensportlern, aber auch bei untrainierten Personen.

Da Kreatin sich zum allergrößten Teil in den Muskeln findet, war es nicht überraschend, daß primäre und sekundäre Muskelerkrankungen auch mit einer Alteration des Kreatinstoffwechsels einhergehen. Auch gibt es wissenschaftliche Erkenntnisse, daß die Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß von Kreatin vermehrt Insulin freisetzt. Insulin fördert die Aufnahme von Glucose und Aminosäuren in die Muskelzelle und regt die Proteinsynthese an. Insulin vermindert aber auch die Protein-Abbaurate.

Daneben ist es lange bekannt, daß Patienten mit Muskeldystrophien eine verminderte Konzentration von Kreatin/Phosphokreatin im Muskelgewebe sowie eine erhöhte Ausscheidungsrate von Kreatinin im Urin aufweisen (Milhorat 1952). So werden bei muskeldystrophischen Erkrankungen Kreatin- und ATP-Spiegel beobachtet, die nur ungefähr 2/3 der Normalwerte erreichen.

Muskeldystrophien bilden eine große Gruppe unter den genetisch bedingten Erkrankungen, die vor allem mit Defekten der Zellmembranstruktur einhergehen. Das Fortschreiten der Krankheitsbilder verläuft im allgemeinen sehr progressiv und endet in Abhängigkeit vom jeweiligen Syndrom in einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Verlust der Muskelfunktionen. Bislang ist keine Therapie bekannt, mit der die Krankheitsursachen nachhaltig bekämpft werden könnten; die Möglichkeiten der Gentherapie sind noch auf Tierversuche beschränkt. Bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne kann aber durch den Einsatz von Steroiden das Eintreten der vollständigen Gehunfähigkeit hinausgezögert werden.

Für die Symptome der Muskeldystrophien werden als mögliche Ursachen einerseits ein Verlust von Kreatin über sarkolemmale Defekte, andererseits eine verminderte Auf-

nahme von exogen zugeführtem bzw. endogen synthetisiertem Kreatin in die Muskulatur diskutiert.

Ein prophylaktischer oder therapeutischer Einsatz von Kreatin in den unterschiedlichsten Applikationsformen (oral, intravenös u. a.) setzt eine hohe Bioverfügbarkeit voraus. Diese ist für Kreatin aber nicht immer in ausreichendem Maße gegeben, weshalb die unterschiedlichen Applikationsformen und Anwendungsfälle auch unterschiedliche Darreichungsformen notwendig machen.

So wurden in der Vergangenheit einige Versuche unternommen, um dem Körper Kreatin auch zu therapeutischen Zwecken zuzuführen.

Aus der WO 94/02 127 ist bspw. eine Zusammensetzung bekannt, mit deren Hilfe die Leistungsfähigkeit der Muskeln bei Säugern mit normalem Kreatinstoffwechsel gesteigert werden soll. Dazu werden täglich mindestens 15 g Kreatin u. a. oral verabreicht, was mit zusätzlichen Nahrungsstoffen, wie Fetten, Kohlenhydraten, Aminosäuren, Elektrolyten, Spurenclementen und Vitaminen geschehen kann. Mit der bevorzugt empfohlenen Tagesdosis von 15 bis 30 g Kreatin soll der Hauptnachteil der bis dahin bekannten Kreatinapplikationen, nämlich die zu geringe Menge, überwunden werden. Die Validierung eines erhöhten Kreatinspiegels im Muskelgewebe erfolgte durch Gewebsbiopsien an Langstreckenläufern nach einwöchiger Verabreichung von täglich 20 bis 30 g Kreatin.

Ahnlich hohe Kreatin-Blutspiegelwerte sowie eine vermehrte Kreatinaufnahme in das Muskelgewebe versucht die WO 98/00 148 durch die Verwendung von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink zu erreichen, was aber im Vergleich zur WO 94/02 127 mit deutlich geringeren Kreatinmengen erfolgen soll. Um vor allem die Nieren durch eine niedrigere Kreatinausscheidung weniger zu belasten, werden Tagesmengen von 50 mg bis 10 g Kreatin empfohlen, die gemeinsam mit den genannten Metallsalzen sowie weiteren Zusätzen wie Cholesterin, Citronensäure, Lactose und gängigen Formulierungs-Hilfsmitteln an Probanden verabreicht werden, die sich in einem Zustand optimaler Leistungsfähigkeit befinden.

Nachteilig bei den beiden genannten Vorgehensweisen ist zum einen tatsächlich die sehr hohe Tagesdosis an Kreatin mit 15 bis 30 g, die bei Probanden mit normalen Kreatinspiegel nachweislich eine starke Nierenbelastung verursacht und zur Ausscheidung von überschüssigem Kreatin in kristalliner Form mit dem Harn führt. Daneben werden bei einer Verabreichungsdauer von max. 7 Tagen aber auch lediglich vorübergehend erhöhte Kreatinspiegel erreicht, die nach Absetzen der zusätzlichen Kreatinzufuhr relativ rasch auf die Ausgangswerte absinken, ohne eine nachhaltige Steigerung der Muskelleistungsfähigkeit zu bewirken.

Auf der anderen Seite belastet die Verabreichung geringer Kreatintagesmengen gemeinsam mit Metallsalzen zwar die Nieren als vorrangiges Ausscheidungsorgan hinsichtlich des Kreatins weniger, dafür können sich aber die Metallsalze, gerade bei krankhaft veränderten Stoffwechselzuständen, negativ auswirken.

Es hat sich deshalb die Aufgabe gestellt, eine Verwendungsform von Kreatin bereitzustellen, mit deren Hilfe Muskeldystrophien und Atrophien der Skelettmuskulatur effektiv und nachhaltig behandelt werden können, ohne daß dabei unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Die Verwendung soll darüber hinaus leicht auszuüben sein und zu einer hohen Bioverfügbarkeit führen. Daneben soll sie ein breites Spektrum an Applikationsformen ermöglichen, um einerseits möglichst viele Typen von Muskelerkrankungen behandeln zu können, andererseits aber auch die Compliance unterschiedlichster Patientenklientele hoch zu halten.

zu halten.

Gelöst wurde diese Aufgabe durch die Verwendung von Kreatin und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze in einer Tagesdosis von 3 bis 10 g.

Überraschend wurde bei der Verwendung von Kreatin oder einem seiner Salze gemäß Erfahrung festgestellt, daß es durch Kreatinsupplementierung bei Patienten mit Dystrophien und Atrophien der Skelettmuskulatur zu einer dauerhaften Steigerung der muskulären Kreatinkonzentrationen kommt (Untersuchungen mit Magnetresonanzspektroskopie). Mit dieser Steigerung verbunden ist eine signifikante klinische Besserung der motorischen Leistungen dieser Muskeldystrophie-Patienten, vor allem bei den Muskeldystrophien vom Typ Duchenne, Becker-Kiener, der facio-scapulo-humeralen Muskeldystrophie und den Gliedgürteldystrophien.

Dies war um so erstaunlicher, da aufgrund der bis dahin bekannten Ergebnisse nicht zu erwarten war, daß dies durch die Verabreichung von Kreatin als Monopräparat in relativ geringen Tagesdosen möglich ist.

Neben Kreatin, das vorwiegend als Monohydrat eingesetzt wird, hat sich vorzugsweise die Verwendung von Kreatinpyruvat als besonders geeignet erwiesen.

Für die Erzielung der gewünschten Therapieerfolge sieht die vorliegende Erfahrung bevorzugt Einzeldosen zwischen 3 g und 5 g vor, deren Summe allerdings eine Tagesdosis von 3 bis 10 g nicht überschreiten darf.

Das Kreatin bzw. Kreatinpyruvat und alle weiteren denkbaren Kreatinsalze können erfahrungsgemäß dabei in Abhängigkeit vom jeweiligen Anwendungsfall entweder als Monopräparate oder in beliebigen Kombinationen untereinander eingesetzt werden, was auch die Kombination mit den üblichen Formulierungshilfsmitteln und Geschmacksverbesserern einschließt. Hierfür sieht die Erfahrung vor, daß die Verabreichung gemeinsam mit weiteren physiologisch aktiven Zusätzen wie Zuckern, Süßstoffen, Vitaminen, Spurenelementen, Aminosäuren und Proteinen und/oder Formulierungshilfsmitteln wie Methylcellulosen, SiO₂, Stearate, Lösevermittler, Aromastoffe und Konservierungsmittel erfolgt.

Wie bereits erwähnt, führt die erfahrungsgemäße Verwendung von Kreatin oder einem dessen Salze auch bei längerer Verabreichung von Tagesdosen, die sich am oberen beanspruchten Limit bewegen, zu keinerlei Nebenwirkungen, weshalb die Erfahrung auch nicht durch eine bestimmte minimale oder maximale Verabreichungsdauer beschränkt wird. Zur Erzielung signifikanter Behandlungserfolge empfiehlt die Erfahrung allerdings eine minimale Verabreichungsdauer von 5 Tagen, um bei den bevorzugt beanspruchten Einzel- bzw. Tagesdosen auch eine meßbare Anflutung im Körper, vor allem aber im Zielorgan, zu gewährleisten.

Insbesondere ist die Verwendung von Kreatin gemäß vorliegender Erfahrung aufgrund des positiven Medikationsverlaufes für eine Dauertherapie geeignet, wobei der in Frage kommende Patientenkreis keinerlei Einschränkung unterliegt.

Ein weiterer Vorteil der Behandlung von Dystrophien und Atrophien der Skelettmuskulatur mit Kreatin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze ist nicht zuletzt auch darin zu sehen, daß die Verabreichung nicht auf eine spezielle Applikationsform beschränkt ist, was die Einsatzmöglichkeiten zusätzlich erweitert. Im Sinne einer Verbesserung der Compliance haben sich allerdings orale Verabreichungsformen für die vorliegende Erfahrung als besonders günstig erwiesen.

Aus dem beanspruchten Bereich der Skelettmuskeldystrophien sieht die Erfahrung die Verwendung von Kreatin(-

salzen) insbesondere zur Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen, vor allem der progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne bzw. Becker-Kiener, der facio-scapulo-humeralen Muskeldystrophie und der Gliedgürteldystrophien vor. Auch bei der progressiven Muskelatrophie Typ Werdnig-Hoffmann (alle Verlaufsformen) und Kugelberg-Welander ist die erfahrungsgemäße Kreatinverwendung sinnvoll. Ebenfalls erfolgversprechend ist der Einsatz bei Inaktivitätsatrophien sowie der senilen Muskelatrophie.

10 Zu atrophischen Prozessen in der Muskulatur kommt es auch, wenn die Muskulatur nicht beansprucht wird, wie dies z. B. im Bereich der Schwerelosigkeit der Fall ist, wenn bestimmte Muskeln durch fixierende Verbände inaktiviert werden oder Patienten durch lange Bettlägerigkeit ihre Muskeln nicht hinreichend benutzen. Dies gilt insbesondere für alte, in ihrer Beweglichkeit eingeschränkte Personen, also bei seniler Muskelatrophie.

Die vorliegende Erfahrung sieht deshalb auch die Verwendung von Kreatin bei Personen vor, die die Entstehung

20 einer Muskelatrophie im Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung erwarten lassen, also eine prophylaktische Verwendung von Kreatin. In diesen Fällen wird Kreatin zu einem Zeitpunkt verabreicht, zu dem diese Atrophie noch nicht besteht, also bspw. wenn ein Fixierungsverband angelegt werden muß, unmittelbar im Anschluß an eine Ruhigstellung und in der darauffolgenden Zeit. Die Gabe von Kreatin kann die Entstehung einer Atrophie verhindern oder zumindest weitestgehend unterdrücken; andere Maßnahmen zur Verhinderung von Muskelatrophien, wie Massagen, können durch die Gabe erheblich unterstützt werden.

25 Mit der vorliegenden erfahrungsgemäßen Verwendung von Kreatin als Monopräparat in geringen Tagesdosen konnten somit zwei bedeutende aus dem Stand der Technik bekannte Nachteile überwunden werden:

30 Zum einen können nachhaltig hohe Kreatinspiegel auch in erkrankten Muskelgeweben mit geringen Tagesdosen erzielt werden, wodurch zudem die bekannten Nebenwirkungen, wie eine starke Nierenbelastung und Kreatinkristalle im Harn vermieden werden. Zum anderen ist dies ohne eine

35 40 Verabreichung von zusätzlichen physiologisch wirksamen Komponenten möglich, was den Einsatz bei krankhaft veränderten Stoffwechselsituationen erleichtert.

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen die erfolgreiche erfahrungsgemäße Verwendung von Kreatin und/oder einem seiner Salze.

Beispiele

Beispiel 1: Orale Kreatin-Zufuhr bei Myopathien

50 Für diese Untersuchungen stand eine Gruppe von 36 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $25,75 \pm 16,28$ Jahren mit unterschiedlichen Myopathien (sowohl Skelettmuskel-Dystrophien als auch -Atrophien) zur Verfügung, davon 24 Erwachsene ($33,63 \pm 14,25$ Jahre) und 12 Kinder ($10,0 \pm 3,54$ Jahre); nur 4 Patienten wurden im Verlauf aus der Studie genommen.

Die Studie war als randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblind-Studie angelegt, bei der an die Erwachsenengruppe über 8 Wochen lang 2 mal täglich pro Person 5,0 g Kreatin in Form von Kreatin-monohydrat oral verabreicht wurde. Die Kinder erhielten 2 mal täglich 2,5 g Kreatin in Form von Kreatin-monohydrat ebenfalls oral über 8 Wochen lang. Die Untersuchung wurde als Überkreuz-Studie durchgeführt, d. h. daß nach einer "wash-out"-Periode von 3 Wochen der Wechsel vom Verum zum Plazebo (mikrokristalline Cellulose PH 102) erfolgte bzw. umgekehrt.

Die Behandlung führte bei keinem der Patienten zu

DE 199 29 994 A 1

5

schwereren Nebenwirkungen, insbesondere zu keinem kritischen Anstieg des Kreatinkinase-Spiegels, oder zu Kristallbildung im Urin. Lediglich ein Kind mit einer Duchenne-Muskelerkrankung zeigte nach 2 Stunden auf dem Fahrrad-Ergometer einen vorübergehenden Anstieg der Kreatinkinase, der jedoch zu keinen klinischen Symptomen führte und nach wenigen Tagen wieder den Ausgangswert erreichte. Muskelkrämpfe, wie sie in der Vergangenheit vereinzelt bei Sportlern nach der Gabe von extrem hohen Kreatindosen beobachtet werden konnten, traten in dieser Studie nicht auf.

Der therapeutische Erfolg der Behandlung wurde anhand einer Reihe von objektiven Kraftmessungen und der subjektiven Wirksamkeit durch den Patienten beurteilt, wobei unmittelbar vor Beginn und nach jeder Behandlungs-Periode 15 Messungen mit Hilfe der MRC-Skala, apparativ gestützten Kraftmessungen (MSSM), der Erhebung der neuromuskulären Symptomen-Score (NSS), des Hammersmith-motor-ability-Scores (HMAS) und mit Zeit-Funktions-Testen (FTT) durchgeführt wurden.

Zusammenfassend ergibt sich, daß sich die Muskelkraft der behandelten Patienten unter der Wirkung von Kreatin, verabreicht als Monopräparat und in maximalen Tagesdosen bis zu 10 g, signifikant und nachhaltig gebessert hat.

20

25

Beispiel 2: Orale Kreatin-Zufuhr bei Dystrophien

Behandelt wurden Patienten mit unterschiedlichen Skelettmuskel-Dystrophien (Typ Duchenne, n = 13; Typ Becker-Kiener, n = 10; Typ facio-scapulo-humeral SFG, n = 8). 30 Über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten und mit jeweils einem Tag Pause pro Woche wurden pro Tag jeweils 6 bis 10 g Kreatin-monohydrat oral verabreicht. Neben einem biochemischen Monitoring üblicher Laborparameter wurden zur Dokumentation des Kreatineffektes auf die 35 Muskelkraft und die -ausdauer Muskelfunktionstests durchgeführt sowie myometrische und ergometrische Tests, EGG und Lungenfunktionstests.

Zeitfunktionsmessungen ergaben bei den Duchenne-Patienten eine milde Besserung, während Becker-Kiener- und FSC-Patienten stabil blieben. Bezogen auf Ergometriebefunde blieben alle Patienten stabil. Mit Hilfe der Myometrie wurde sowohl bei Becker-Kiener- als auch bei FSC-Patienten eine leichte Steigerung der Muskelkraft ermittelt. Alle Patienten der drei untersuchten Dystrophie-Gruppen erfuhr- 45 en eine deutliche Stärkung der Lungenfunktion, ausgedrückt in einer verbesserten Vitalkapazität.

Patentansprüche

50

1. Verwendung von Kreatin und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze in einer Tagesdosis von 3 bis 10 g zur Behandlung von Dystrophien und Atrophien der Skelettmuskulatur.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Salz Kreatinpyruvat eingesetzt wird.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß Einzeldosen von 3 g bis 5 g verabreicht werden.
4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen erfolgt.
5. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Dauertherapie erfolgt.
6. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung oral erfolgt.
7. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung gemeinsam mit

6

weiteren physiologisch aktiven Zusätzen, wie Zuckern, Süßstoffen, Vitaminen, Spurenelementen, Aminosäuren und Proteinen und/oder Formulierungshilfsmitteln, wie Methylcellulosen, SiO₂, Stearate, Lösevermittler, Aromastoffe und Konservierungsmittel erfolgt.

8. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 7 bei neuromuskulären Erkrankungen, Inaktivitätsnuskeleratrophien und/oder Altersnuskeleratrophien.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie prophylaktisch erfolgt.

10. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 7 bei den progressiven Muskeldystrophien des Typs Duchenne, Becker-Kiener und der facio-scapulo-humeralen Muskeldystrophie sowie den Gliedergürteldystrophien.